

Даний винахід стосується поліпшеного хімічного способу одержання проміжних сполук. Деякі із цих проміжних сполук придатні для приготування сполук, які застосовуються для лікування, наприклад, злогокісного новоутворення, болю й серцево-судинних захворювань у теплокровної тварини, такої як людина, переважно сполук, які мають антагоністичну дію по відношенню до рецептора ендотеліну.

Зокрема, даний винахід стосується хімічного способу одержання 4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенілборонової кислоти, яка використовується для приготування N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонамід, який описаний як приклад 36 [міжнародної патентної заявки WO96/40681]. Ця сполука має антагоністичну дію по відношенню до рецептора ендотеліну, і, отже, корисна в тих випадках, коли потрібна така антагоністична активність, зокрема, для дослідницьких цілей у фармакології, діагностиці засобів, і для подібних досліджень або для лікування захворювань і патологічних станів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, гіпертонію, легенеvu гіпертонію, захворювання з порушенням серцевого або мозкового кровообігу й захворювання нирок. Крім того, ця сполука також придатна для лікування злогокісного новоутворення й болю, у теплокровної тварини, такої як людина.

Шлях одержання N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонамід описаний у [міжнародних патентних заявках WO 96/40681 й WO 98/40332]. У цьому шляху використовують сполуку N-(ізобутоксикарбоніл)-2-(4-метоксикарбонілфеніл)-N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)піридин-3-сульфонамід як проміжний продукт для утворення 1,3,4-оксадіазолу в 4-му положенні фенільної групи, що відбувається наприкінці синтезу. Цей існуючий шлях успішний для синтезу відносно невеликих кількостей N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонамід, але він є скоріше лінійним, ніж конвергентним синтезом, який включає виділення значної кількості проміжних сполук. Сумарний вихід такого синтезу по суті не є великим.

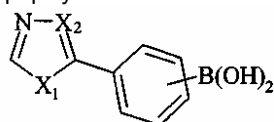
Крім того, оскільки утворення гетероарильної частини в 4-му положенні фенільної групи відбувається на останній стадії, то існує необхідність використовувати лінійний підхід синтезу з іншою частиною молекули, яка була отримана раніше. Цей підхід є надзвичайно небажаним, якщо замісники в різних частинах молекули повинні змінюватися для забезпечення можливості дослідження взаємозв'язків між структурою й активністю. Надзвичайно бажано є розробка конвергентного підходу до синтезу сполук такого типу. Також його значною перевагою буде одержання N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонамід у великих кількостях.

Зараз нами був розроблений значно поліпшений спосіб одержання гетероарил-фенілборонових кислот, зокрема, 4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенілборонової кислоти. Цей спосіб дозволяє використовувати більш конвергентний шлях для N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонамід у порівнянні з описаним раніше шляхом і забезпечувати зменшення кількості проміжних продуктів, які слід виділяти. Це забезпечує значні переваги щодо часу й вартості одержання.

В подальшому варіанті здійснення даного винаходу, одна з гетероарил-фенілборонових кислот, 4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)фенілборонова кислота, отримана відповідно до даного винаходу, використовується для одержання N-захищених N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонамідів, зокрема N-(ізобутоксикарбоніл) N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл) піридин-3-сульфонамід. Потім із цих проміжних сполук можна знімати захист, одержуючи N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонамід.

У способі одержання гетероарил-фенілборонових кислот згідно із даним винаходом використовують підвищену кислотність протона гетероарильного кільця й передбачають послідовне застосування двох основ. Початкові спроби додавання одного еквівалента основи до гетероарил-феніл-бромної сполуки для викликання обміну галогену на метал приводили до повного депротонування гетероарильного кільця. При загартуванні за допомогою складного боратного ефіру одержували необхідний продукт із незначним виходом, разом з вихідною речовиною й побічними продуктами. Винахідники даного винаходу несподівано виявили, що послідовне застосування двох основ приводить до одержання необхідних гетероарил-феніл-боронових кислот з хорошим виходом. У способі згідно із даним винаходом спочатку гетероарильне кільце депротонують із (звичайно) "менш сильною" основою, потім індують обмін галогену на метал із (звичайно) "більш сильною" основою.

Відповідно до першого варіанту здійснення даного винаходу, забезпечується спосіб одержання сполуки формули I



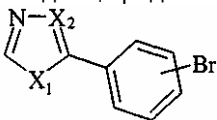
(I)

у якій,

X₁ вибирають із O, NR₁ або S; і

X₂ вибирають із CH або N;

де R₁ представляє собою азот-захисну групу, який включає: послідовну взаємодію сполуки формули II



(II)

3

(i) метил- або необов'язково заміщеним арил-літєм; і після цього

(ii) н-бутил-, втор-бутил-, трет-бутил- або н-гексил-літєм; і потім

(iii) складним боратним ефіром.

Для стадій (i), (ii) і (iii) способу, реакції підходяще можна здійснювати в інертному розчиннику або розріджувачі або ефірному розчиннику, такому як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діетоксиметан, 1,2-

диметоксіетан або 1,4-діоксан. Отже, реакцію можна здійснювати, наприклад, шляхом послідовної обробки 2-(4-бромфеніл)-1,3,4-оксадіазолу 4-метилфеніллітієм, потім н-гексиллітієм, і на завершення триізопропілборатом у підходящому розчиннику або розріджувачі, наприклад, в ефірному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі в інтервалі, наприклад, від -90 до -50°C, більш переважно від -70 до -55°C, підходяще при -70°C або близько 70°C.

Необов'язково гетероарил-феніл-бромну сполуку формули II можна завантажувати розчином першої основи для забезпечення можливості депротонування з наступним додаванням другої основи для викликання переметалювання. Цей спосіб хоча і є небагато менш ефективним за своїм виходом і якістю, але він має переваги в тих випадках, коли перша основа повинна бути утворена *in situ* внаслідок недостатньої стабільності при температурах навколишнього середовища. У цьому випадку для завершення обробки потрібна тільки одна низькотемпературна посудина.

Молярне співвідношення реагентів, які використовуються на стадіях (i), (ii) і (iii) способу, переважно знаходяться в інтервалі 1,0-1,5:1,0-1,5:2,1-3 відповідно, але більш переважно в інтервалі 1,06-1,3:1,07-1,1:2,2-2,3 відповідно. Підходяще, утворені літієві проміжні сполуки при перетворенні сполук формули II у сполуки формули I як такі не виділяють, але кожну з них одержують і використовують у вигляді розчину в органічному розчиннику. Таким чином, сполуки формули I можуть бути отримані зі сполук формули II за допомогою методики в одній посудині.

Арил-літій представляє собою, наприклад, феніл або нафтил-літій.

Необов'язковий замісник для арил-літію представляє собою, наприклад, метил.

Більш переважними необов'язково заміщеними арил-літіями є, наприклад, феніл-, 2-метилфеніл-, 4-метилфеніл-, мезитил- або нафтил-літій.

Складним боратним ефіром є алкільний, алкенільний або арильний бороновий складний ефір, наприклад, триметил-, триетил- або триізопропіл-борат.

Якщо R₁ представляє собою азот-захисну групу, то підходящими способами для захисту є, наприклад, способи, відомі фахівцям в даній галузі. Підходящі захисні групи можуть використовуватися відповідно до загальноприйнятої практики (для ілюстрації дивися [T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]).

Підходящою азот-захисною групою R₁ є, наприклад, C₁-C₆-алкільна, фенільна, алільна, метоксиметильна, бензильна, трифенілметильна або дифенілфосфінільна захисна група.

У цьому першому варіанті здійснення даного винаходу забезпечуються сполуки формули I у комерційно прийнятних виходах і високій якості.

Подальшими значеннями X₁ й X₂ є наступні значення. Такі значення можуть використовуватися, якщо це є підходящим, відповідно до будь-яких визначень, пунктів формули або варіантів здійснення винаходу, вказаних раніше в даному винаході або надалі.

X₁ представляє собою O.

X₁ представляє собою NR₁

X₁ представляє собою S.

X₂ представляє собою CH.

X₂ представляє собою N.

X₁ представляє собою O, а X₂ представляє собою CH.

X₁ представляє собою O, а X₂ представляє собою N.

X₁ й X₂ представляють собою N.

X₁ представляє собою NR₁, а X₂ представляє собою CH.

X₁ представляє собою NR₁, а X₂ представляє собою N.

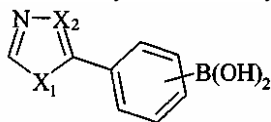
X₁ представляє собою S, а X₂ представляє собою CH.

X₁ представляє собою S, а X₂ представляє собою N.

R₁ представляє собою аліл або бензил.

R₁ представляє собою бензил.

Отже, у додатковому варіанті здійснення винаходу забезпечується спосіб одержання сполук формули I



(I)

у якій,

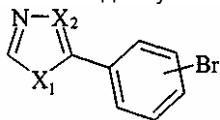
X₁ вибирають із O, NR₁ або S; і

X₂ вибирають із CH або N;

де R₁ представляє собою азот-захисну групу;

який включає:

послідовну взаємодію сполук формули II



(II)

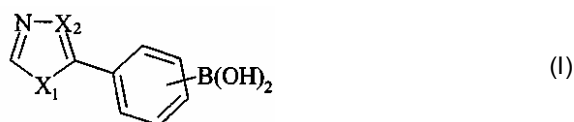
3

(i) 4-метилфеніллітієм; і потім

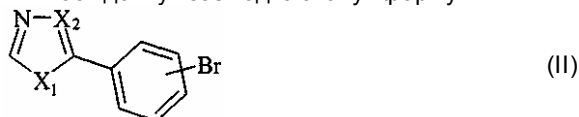
(ii) н-гексиллітієм; і потім

(iii) триізопропілборатом.

В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується спосіб одержання сполук формули I

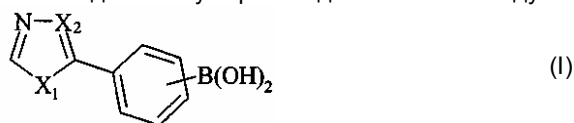


у якій,
 X_1 вибирають із O, NR_1 або S; і
 X_2 вибирають із CH або N;
де R_1 представляє собою азот-захисну групу; який включає:
послідовну взаємодію сполук формули II

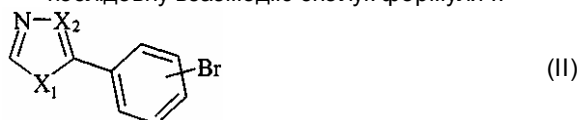


3
(i) метиллітієм; і потім
(ii) н-гексиллітієм; і потім
(iii) триізопропілборатом.

В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується спосіб одержання сполук формули I

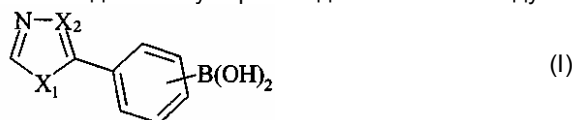


у якій,
 X_1 представляє собою O; і
 X_2 представляє собою N;
який включає:
послідовну взаємодію сполук формули II

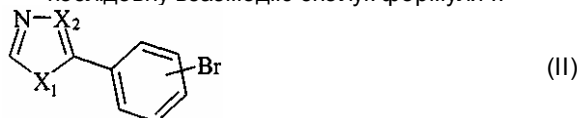


3
(i) метиллітієм; і потім
(ii) н-бутиллітієм; і потім
(iii) триізопропілборатом.

В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується спосіб одержання сполук формули I,



у якій,
 X_1 представляє собою O; і
 X_2 представляє собою N;
який включає:
послідовну взаємодію сполук формули II



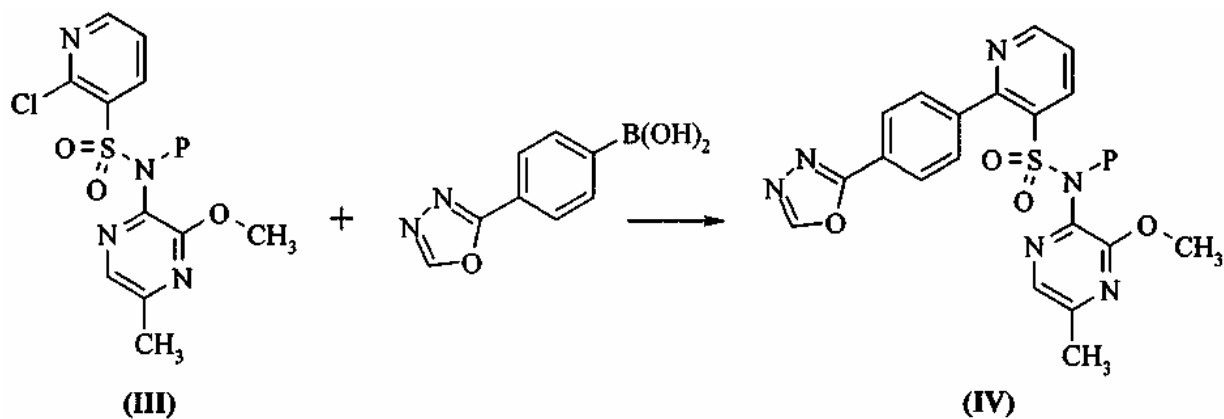
3
(i) 4-метифеніллітієм; і потім
(ii) н-бутиллітієм; і потім
(iii) триізопропілборатом.

Сполуки формули (II) можуть бути отримані відповідно до експериментальних способів і методик, описаних в [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002, і 2(20), 2879-2882; Eur. J. Med. Chem., 2000, 35, 157-162; Helvetica ChimicaActa, 1950, 33, 1271-1276; Eur. J. Med. Chem., 1985, 20(3), 257-66 й J. Bet. Chem., 1989, 26, 1341].

В подальшому варіанті здійснення даного винаходу забезпечується застосування [4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл] боронової кислоти, отриманої відповідно до даного винаходу, для одержання сполук формули IV, які є проміжними продуктами, корисними для одержання N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонаміду.

N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонамід одержують шляхом зняття захисту зі сполук формули IV.

У цьому варіанті здійснення винаходу [4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронову кислоту сполучають зі сполуками формули III з утворенням сполук формули IV.



Переважно цю реакцію проводять у водному розчиннику, наприклад, метанолі, етанолі, ізопропанолі, промислового метильованому спирті (IMS), ізобутанолі, NMP (N-метилпіролідіноні), ДМФА; з органічною фазою або без неї, наприклад, толуолом або ксилолом, при температурі в інтервалі, наприклад, від 60 до 100°C, більш переважно від 75 до 85°C, у присутності:

- (i) боронової кислоти
- (ii) підходящого джерела паладію (0), наприклад PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ або $\text{Pd}(\text{OAc})_2$;
- (iii) підходящого ліганду, наприклад трифенілфосфіну або тринатрієвої солі 3,3',3''-фосфінідину трис(бензолсульфонової кислоти);
- (iv) основи, наприклад, триетиламіну, бензилдиметиламіну, N-метилморфоліну, N-метилпіперидину, триетаноламіну, етилдіетаноламіну, діізопропілетиламіну, ацетату калію, фториду цезію або фториду калію.

Підходящим джерелом паладію є ацетат паладію.

Переважною основою є N-метилморфолін. В іншому варіанті здійснення, переважною основою є триетиламін.

Переважно, цю реакцію здійснюють у водному розчиннику без органічної фази. В іншому варіанті здійснення, переважно цю реакцію здійснюють у водному розчиннику з органічною фазою. Якщо цю реакцію здійснюють у водному розчиннику з органічною фазою, то органічна фаза переважно містить толуол. В іншому варіанті здійснення даного винаходу, якщо реакцію здійснюють у водному розчиннику з органічною фазою, то органічна фаза переважно містить ксилол.

В іншому варіанті здійснення, цю реакцію більш переважно здійснюють у присутності ацетату паладію, тринатрієвої солі 3,3',3''-фосфінідину трис(бензолсульфонової кислоти), N-метилморфоліну у воді й ізопропанолі.

В іншому варіанті здійснення, цю реакцію більш переважно здійснюють у присутності ацетату паладію, тринатрієвої солі 3,3',3''-фосфінідину трис(бензолсульфонової кислоти), триетиламіну, ксилолу, води й IMS.

Молярне співвідношення реагентів, які застосовуються на стадіях (i), (ii), (iii) і (iv) способу, переважно знаходиться у діапазоні 1,0-2,0:0,02-0,3:0,06-0,9:1,5-5,0 відповідно, але більш переважно в діапазоні 1,4-1,6:0,03-0,1:0,09-0,3:2,0-3,0 відповідно.

У сполуках формули III або формули IV, P представляє собою азот-захисну групу. Підходящими способами захисту є способи, відомі фахівцям в даній галузі. Відповідно до загальноприйнятої практики можуть використовуватися підходящі захисні групи [для ілюстрації див. T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991].

Підходящим значенням для P є, наприклад, ацильна група, наприклад, C_{1-6} алканойльна група, така як ацетил; ароїльна група, наприклад, бензоїл; C_{1-6} алкоксикарбонільна група, наприклад, метоксикарбонільна, етоксикарбонільна, ізобутоксикарбонільна або трет-бутоксикарбонільна група; арилметоксикарбонільна група, наприклад бензилоксикарбоніл; фосфінільна група, наприклад дифенілфосфініл; бензильна група або C_{1-6} алкенільна група, така як аліл.

Підходящим значенням для P є C_{1-6} алкоксикарбонільна група. Більш переважними значеннями для P є метоксикарбонільна, етоксикарбонільна або ізобутоксикарбонільна група. Найбільш переважним значенням для P є ізобутоксикарбоніл.

Умови зняття захисту для азот-захисних груп, описаних у даному винаході, обов'язково залежать від вибору захисної групи. Таким чином, наприклад, ацильна група, така як C_{1-6} алканойльна або C_{1-6} алкоксикарбонільна група, або ароїльна група, може бути вилучена, наприклад, шляхом гідролізу з підходящою основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або натрію, або аміном, наприклад, аміаком. Альтернативно, алкоксикарбонільна група, така як трет-бутоксикарбонільна група, може бути вилучена, наприклад, шляхом обробки підходящою кислотою, такою як соляна, сірчана або фосфорна кислота або трифтороцтова кислота, а арилметоксикарбонільна група, така як бензилоксикарбонільна група, може бути вилучена, наприклад, шляхом гідрування в присутності каталізатора, такого як палладій на вугіллі, або шляхом обробки кислотою Л'юїса, наприклад, трис(трифторацетатом) бора. Фосфінільна група може бути вилучена шляхом гідролізу за допомогою лугу, такого як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або натрію, або аміну, наприклад, аміаку. Бензильна група може бути вилучена шляхом гідрування в присутності каталізатора, такого як палладій на вугіллі. C_{1-6} алкенільна група, така як аліл, може бути вилучена шляхом гідролізу за допомогою паладію.

В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується спосіб одержання сполуки формули IV, який включає взаємодію [4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронової кислоти зі сполукою формули III.

В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується спосіб одержання сполуки формули IV, який

включає взаємодію [4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронової кислоти, отриманої згідно із даним винаходом, зі сполукою формули III.

У цьому варіанті здійснення винаходу, більш переважно винахід забезпечує застосування [4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл] боронової кислоти, отриманої згідно із даним винаходом, для одержання N-(ізобутоксикарбоніл) N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл) піридин-3-сульфонамід, сполуки формули IV і проміжної сполуки, придатної для одержання N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл] феніл)піридин-3-сульфонамід.

У цьому варіанті здійснення винаходу [4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронову кислоту піддають сполученню з N-(ізобутоксикарбоніл)-2-хлор-N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл) піридин-3-сульфонамідом з одержанням N-(ізобутоксикарбоніл) N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл] феніл) піридин-3-сульфонамід.

Одержання N-(ізобутоксикарбоніл)-2-хлор-N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл) піридин-3-сульфонамід описане в прикладі 1 [заявки WO96/40681].

Таким чином, відповідно до цього варіанта здійснення винаходу, забезпечується спосіб одержання N-(ізобутоксикарбоніл) N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл) піридин-3-сульфонамід, який включає сполучення [4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронової кислоти з N-(ізобутоксикарбоніл)-2-хлор-N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)піридин-3-сульфонамідом.

Отже, в подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується застосування [4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронової кислоти для одержання N-(ізобутоксикарбоніл) N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл) піридин-3-сульфонамід.

В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується застосування [4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронової кислоти, отриманої відповідно до способу за даним винаходом, для одержання N-(ізобутоксикарбоніл) N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонамід.

В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули IV.

В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується N-(ізобутоксикарбоніл) N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл) піридин-3-сульфонамід.

В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується застосування N-(ізобутоксикарбоніл) N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл) піридин-3-сульфонамід для одержання N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонамід.

Далі винахід ілюструється наступними прикладами, які не обмежують його обсягу й у яких, якщо спеціально не вказано інакше:

(i) виходи представлені тільки з метою допомоги читачеві й необов'язково, що їх можна максимально одержати при ретельному здійсненні способу;

(ii) ^1H ЯМР спектри визначали при 270МГц або 400МГц у DMSO-d_6 , використовуючи тетраметилсилан (ТМС) як внутрішній стандарт, і виражали у вигляді хімічних зсувів (дельта-значень) у част, на млн відносно ТМС, використовуючи звичайні скорочення для позначення головних піків: s, синглет; m, мультиплет; t, триплет; br, широкий; d, дублет.

Приклад 1

[4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронова кислота

Розчин метиллітію (8мас.% у діетоксиметані) (65мл) додавали до суспензії 2-(4-бромфеніл)-1,3,4-оксадіазолу (40г) у тетрагідрофурані (ТГФ) (415мл) при -65°C . Потім через 1 годину додавали розчин н-бутиллітію (2,5М у гексанах) (78мл) при -65°C . Потім через 1 годину додавали триізопропілборат (90мл), підтримуючи реакційну суміш при -65°C . Реакційну суміш витримували при -65°C протягом години й потім нагрівали до -20°C і занурювали в суміш оцтової кислоти (28мл) у воді (222мл). Отриману тверду речовину виділяли, промивали ТГФ і водою, і висушували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (28,96г @ 95,1мас.%, 82%); 400МГц ЯМР-спектр: (DMSO-d_6) 8,00 (s, 4H), 8,31 (s, 2H), 9,35 (s, 1H); Мас-спектр MH^+ 191,0628 (розраховано з використанням 11-B) Виявлено 191,0633.

2-(4-Бромфеніл)-1,3,4-оксадіазол, який використовують як вихідну речовину, одержували в такий спосіб:

До суспензії 4-бромбензойного гідрозиду (200г) у промисловому метильованому спирті (700мл) додавали триетилортоформіат (309мл), промисловий метильований спирт (100мл) і сірчану кислоту (0,8мл). Реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до $0-5^\circ\text{C}$ і продукт кристалізувався. Продукт виділяли, промивали й висушували, одержуючи 2-(4-бромфеніл)-1,3,4-оксадіазол (186,1г, 89,9%). 400МГц ЯМР-спектр: (DMSO-d_6) 9,35 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,81 (d, 1H); Мас-спектр MH^+ 224,9663 (розраховано з використанням 79-Br) Виявлено 224,9701.

Приклад 2

[4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронова кислота

Гранули літію (8,2г) і тетрагідрофурану (670г) завантажували в реактор в атмосфері аргону й суміш охолоджували до -35°C . Додавали 4-хлортолуол (74,3г) при -35°C і суміш витримували при цій температурі протягом 6 годин. Отриманий розчин додавали до суспензії 2-(4-бромфеніл)-1,3,4-оксадіазолу (124,4г) у тетрагідрофурані (800г) при $30-65^\circ\text{C}$. Потім через 30 хвилин додавали розчин н-гексиллітію (33мас.% у гексанах) (240мл) при -65°C . Потім через 30 хвилин додатково додавали триізопропілборат (230,8г), підтримуючи реакційну суміш при -65°C . Реакційну суміш залишали нагрітиса до -35°C і занурювали в розчин оцтової кислоти (91,5г) у воді (688г). Отриману тверду речовину виділяли, промивали ТГФ і водою, і висушували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (92,2г, 88%).

Приклад 3

[4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронова кислота

Приклад 2 повторювали, але завантаження 4-хлортолуолу підвищували від 1,06 молів до 1,30 молів. Вихід вказаної в заголовку сполуки підвищувався до 89,3%.

Приклад 4

[4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронова кислота

Тетрагідрофуран (250г) завантажували до суміші гранул літію (3,02г) і біфенілу (0,01г) в атмосфері аргону й суміш охолоджували до -30°C. Повільно додавали 2-хлортолуол (27,55г) при -30°C. Реакційну суміш витримували при -30°C протягом 6 годин і потім охолоджували до -65°C. Повільно додавали суміш 2-(4-бромфеніл)-1,3,4-оксадіазолу (50,0г) у ТГФ (300г) при -65°C. Реакційну суміш витримували при -65°C протягом 30 хвилин, потім додавали розчин w-гексиллітію (33мас.% у гексанах, 86мл) при -65°C. Реакційну суміш витримували при -65°C протягом 30 хвилин і потім додавали триметилборат (48,7г) при -65°C. Реакційну суміш витримували при -65°C протягом 10 хвилин, після цього додавали метанол (55,3г), потім 4-метил-2-пентанон (240г). Реакційну суміш нагрівали й низькокиплячі розчинники відганяли у вакуумі до максимальної температури 55°C. Суміш, яка залишилася, охолоджували до 0°C і додавали 10мас.% сірчаної кислоти (92г), потім воду (92г), при цьому температурі підтримували нижче 7°C. Продукт осаджували. рН доводили до 6,5 шляхом додаткового додавання 10мас.% сірчаної кислоти (85,3г). Суміш нагрівали до 40°C, потім знову охолоджували до 5-10°C. Продукт виділяли й промивали ТГФ (56г) і водою (60г), одержуючи вологу вказану в заголовку сполуку (25,2г, 60%).

Приклад 5

[4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронова кислота

Тетрагідрофуран завантажували до гранул літію (7,6г) в атмосфері аргону й суміш охолоджували до -30°C. Повільно додавали 2-хлортолуол (69,4г) при -30°C. Реакційну суміш витримували при -30°C протягом 6 годин, потім додавали до суспензії 2-(4-бромфеніл)-1,3,4-оксадіазолу (124,4г) у тетрагідрофурані (800г) при -65°C. Реакційну суміш витримували при -65°C протягом 30 хвилин, потім додавали розчин n-гексиллітію (33мас.% у гексанах, 245мл) при -65°C. Реакційну суміш витримували при -65°C протягом 30 хвилин і потім додавали триметилборат (230,8г) при -65°C. Реакційну суміш витримували при -65°C протягом 30 хвилин, після цього додавали метанол (175мл), потім 4-метил-2-пентанон (600г). Реакційну суміш нагрівали й низькокиплячі розчинники відганяли у вакуумі до максимальної температури 50°C. Реакційну суміш охолоджували до 5 - 10°C і рН доводили до 6,5 шляхом додавання 5мас.% сірчаної кислоти (990,5г). Продукт осаджували. Суміш нагрівали до 40°C, потім знову охолоджували до 10°C. Продукт виділяли, промивали ТГФ і водою, і висушували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (79,3г, 75,5%).

Приклад 6

[4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронова кислота

Приклад 4 повторювали, але використовували хлорбензол (61,6г) замість 2-хлортолуолу. Вказану в заголовку сполуку виділяли з виходом 87,8г, (83,8%).

Приклад 7

N-(Ізобутоксикарбоніл) N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонамід

Ацетат паладію (0,4144г) і тринатрієву сіль 3,3',3"-фосфінідину трис(бензолсульфонової кислоти) 30мас.% водн. розч. (3,26г) розчиняли у воді (35мл) протягом 6 хвилин в ультразвуковій ванні. Жовтий розчин додавали до перемішуваної суспензії [4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл] боронової кислоти (10г) і ізобутил [(2-хлорпіридин-3-іл)сульфоніл](3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)карбамату (16,86г) у ксилолі (100мл), промислового метилованому спирті (50мл) і триетиламіні (17мл). Потім колбу для розчинення з каталізатором промивали водою (5мл) і реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником (80°C) на масляній бані (105°C) і перемішували в колбі зі зворотним холодильником протягом 24,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до 30°C і фільтрували через скловолоконний фільтрувальний папір Whatman GF/B і нижню водну фазу відокремлювали. Реакційну колбу й фільтрувальний осад промивали ксилолом (20мл). Ксилолові промивання використовували для повторного екстрагування водної фази. Об'єднані органічні фази перемішували й нагрівали в колбі зі зворотним холодильником (85°C) у чистій 4-х горлій колбі об'ємом 500мл, обладнаною напірною мішалкою, водяним конденсатором й в атмосфері азоту. По краплях додавали розчинник Essochem 30 (вуглеводні Вр 100 - 130°C) (100мл) протягом 6 хвилин і суміші дозволяли самостійно охолонути до температури навколишнього середовища й потім додатково охолоджували до -5°C і витримували протягом 1 години. Продукт відфільтровували й промивали розчинником Essochem 30 (50мл). Осад висушували на фільтрі протягом 3 годин, одержуючи 15,20г @100% концентрація, вихід 76,8%. 270МГц ¹H-ЯМР-спектр: 0,70 (d, 6H), 1,72 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 3,84 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 7,59 (m, 1H); 7,80 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,90 (m, 1H) і 9,00 (d, 1H). Мас-спектр МН⁺ =525,2 (C₂₄H₂₅N₆O₆S=525,16).

Приклад 8

N-(Ізобутоксикарбоніл) N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонамід

У багатогорлу колбу, об'ємом 500мл, яка продувається азотом і обладнана напірною мішалкою, завантажували ізобутил [(2-хлорпіридин-3-іл)сульфоніл](3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)карбамат (22,15г), [4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-феніл] боронову кислоту (12,26г), ізопропанол (60мл), воду (140мл) і тринатрієву сіль 3,3',3"-фосфінідину трис(бензолсульфонової кислоти) 30мас.% водн. розч. (13,7г). Починали збовтування й через 10 хвилин додавали ацетат паладію (0,541г). Додавали N-метилморфолін (13,25мл) і температуру доводили до 80°C. Через 4 години 20 хвилин додавали толуол (140мл) і температуру доводили до 60°C. Додатково через 45 хвилин суміш фільтрували через 1мкм скловолоконний фільтрувальний папір і водну фазу відокремлювали. Реакційну колбу й фільтрувальний осад промивали толуолом (22мл). Толуольні промивання використовували для повторного екстрагування водної фази й органічні шари об'єднували. Вони містили вказану в заголовку сполуку (22,8г, 90%), яку не виділяли.

Приклад 9

N-(Ізобутоксикарбоніл) N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-(4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]феніл)піридин-3-сульфонамід

У багатогорлу колбу об'ємом 150мл, яка продувається азотом і обладнана напірною мішалкою, завантажували ізобутил [(2-хлорпіридин-3-іл)сульфоніл](3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)карбамат (7,75г), [4-

(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]боронову кислоту (4,29г) ізопропанол (21мл), воду (49мл) і тринатрієву сіль 3,3',3''-фосфінідину трис(бензолсульфонової кислоти) 30мас.% водн. розч. (2,88г). Починали збовтування й через 10 хвилин додавали ацетат паладію (0,114г). Додавали фторид калію (2,48г) і температуру доводили до 80°C. Через 5 годин додавали толуол (49мл) і температуру доводили до 60°C. Додатково через 10 хвилин суміш фільтрували через 1мкм скловолоконний фільтрувальний папір і водну фазу відокремлювали. Органічна фаза містила вказану в заголовку сполуку (7,36г, 83%), яку не виділяли.